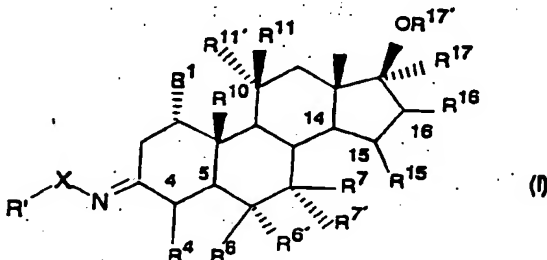



**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : <b>C07J 41/00, A61K 31/565</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 93/13122</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>8. Juli 1993 (08.07.93)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP92/02983</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>22. Dezember 1992 (22.12.92)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:            P 41 43 142.1                      22. Dezember 1991 (22.12.91) DE            P 42 17 235.7                      20. Mai 1992 (20.05.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE-        RING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mü-        llerstr. 170/178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und        (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BITTLER, Dieter [DE/        DE]; Bölkauer Pfad 11, D-1000 Berlin 27 (DE). HOF-        MEISTER, Helmut [DE/DE]; Weislingenstr. 4, D-1000        Berlin 28 (DE). BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Hauptstr.        13, D-1000 Berlin 62 (DE). KROLL, Jörg [DE/DE]; Alt-        markstr. 19, D-1000 Berlin 41 (DE). KÜNZER, Her-        mann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-1000 Berlin 65 (DE).        SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-        1000 Berlin 28 (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich        [DE/DE]; Rohrwei Str. 32, D-1000 Berlin 27 (DE).        MICHNA, Horst [DE/DE]; Temmeweg 33 b, D-1000        Berlin 22 (DE).</p>		
<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU,        JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU,        SD, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,        ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI        Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR,        SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.        Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelasse-        nen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderun-        gen eintreffen.</i></p>		

(54) Title: 3-METHYLSULPHONYLHYDRAZONO AND 3-OXYIMINO STEROIDS, A METHOD OF PREPARING THEM, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEM AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF DRUGS

(54) Bezeichnung: 3-METHYLSULFONYLHYDRAZONO- UND 3-OXYIMINO-STEROIDE, EIN VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE STEROIDE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE SOWIE IHRE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN



(57) Abstract

Described are 3-methylsulphonylhydrazono and 3-oxyimino steroids of the general formula (I), in which X is an oxygen atom or an NH group; the C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> bond is a single or double C-C bond and the C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> bond is a single or double C-C bond, and R', which depends on the nature of X, and the other substituents are as defined in the description. The new compounds are anti-androgens with peripheral selectivity and with an activity comparable to that of cyproterone acetate, and are suitable for use in the preparation of drugs.

(57) Zusammenfassung

Es werden die neuen 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-Steroide der allgemeinen Formel (I), worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung und C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung bedeuten, und R' in Abhängigkeit von X sowie die anderen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die neuen Verbindungen stellen Antiandrogene mit peripherer Selektivität bei mit dem Cyproteronacetat vergleichbarer Wirkstärke dar und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

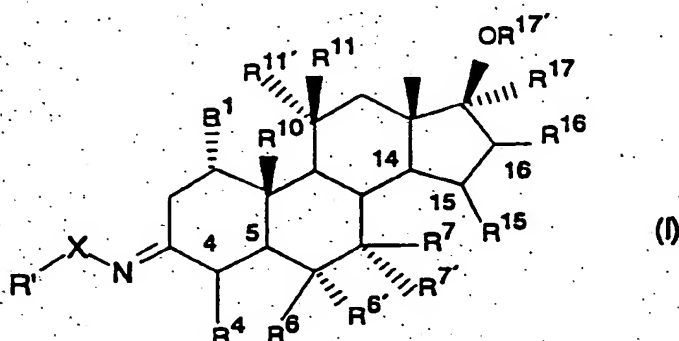
# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MD	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

**3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroid, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Steroide enthaltende pharmazeutische Präparate sowie ihre Verwendung zu Herstellung von Arzneimitteln**

Die vorliegende Erfindung betrifft 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroid der allgemeinen Formel I



worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe,  
 $C_4-C_5$  eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung,  
 $C_{15}-C_{16}$  eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung,

a) wenn X ein Sauerstoffatom ist

$R'$  ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, oder einen ungesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Acylgruppe  $R-CO-$  oder eine Alkylsulfonylgruppe  $R-SO_2-$ , worin R jeweils ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist,

b) wenn X eine NH-Gruppe ist,  $R'$  eine Methylsulfonylgruppe  $CH_3-SO_2-$ ,

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder, wenn  $C_4-C_5$  eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

$R^6$  und  $R^6'$  jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn  $C_4-C_5$  eine C-C-Doppelbindung ist, außerdem gemeinsam eine 6,6-Methylen- oder Ethylengruppe oder

$R^6$  ein Wasserstoffatom und  $R^{6'}$  eine Methylgruppe,  
 $R^7$  und  $R^{7'}$  jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn  $R^6$  und  $R^{6'}$  jeweils ein Wasserstoffatom und  $C_4-C_5$  eine C-C-Doppelbindung sind,  $R^7$  oder  $R^{7'}$  außerdem einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und der jeweils andere C7-Substituent ein Wasserstoffatom, oder  $R^7$  und  $R^{7'}$  gemeinsam eine Alkylidengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
 $R^{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  
 $R^{11}$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,  
 $R^{11'}$  ein Wasserstoffatom oder gemeinsam mit  $R^{11}$  eine Methylengruppe,  
 $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder, wenn  $C_{15}-C_{16}$  eine C-C-Einfachbindung ist, gemeinsam eine  $15\alpha,16\alpha$ - oder  $15\beta,16\beta$ -Methylengruppe, und  
 $R^{17}$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Vinyl-, Ethinyl-, Halogenethinyl- (Halogen = Brom, Chlor), Propinyl-, Hydroxypropinyl-, 3-Hydroxy-1-propenyl-, einen Cyanmethyl- oder einen Trifluormethylrest sowie  
 $R^{17'}$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe  $R''-CO-$ , worin  $R''$  ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe ist, bedeuten,

sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, diese 3-substituierten Imino-steroiden der allgemeinen Formel I enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Chlorethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,

(E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E) u. (Z)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol,  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en,  
(E) u. (Z)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -trifluormethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-estr-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Methoxyimino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4-Brom-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-3-Tert.-Butylcarbonyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Ethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Chlorethynyl-4-methyl-3--methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol

- (E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Tert.-Butyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol
- (E)-1 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol
- (E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 $\alpha$ -trifluormethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Bromethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 $\alpha$ -vinyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol
- (E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 $\alpha$ -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol
- (E)-1 $\alpha$ ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E/Z)-1 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol
- (E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol

(E/Z)-11 $\beta$ -Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4-fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en  
(E)-4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen starke Antiandrogene mit dem Standard-Antiandrogen Cyproteronacetat (17 $\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion; Friedmund Neumann, Rudolf Wiechert, Die Geschichte von Cyproteronacetat, Ungewöhnliche Wege bei der Entwicklung eines Arzneimittels; MPS Medizinisch-Pharmazeutische Studiengesellschaft e.V. Mainz, Mainz 1984) vergleichbarer antiandrogener Wirkungsstärke dar. Im Gegensatz zu Cyproteronacetat sind sie jedoch peripher selektiv wirksam. Peripher selektive antiandrogene Wirksamkeit bedeutet, daß die entsprechenden Verbindungen keinen Einfluß auf das Hypothalamus-Hypophysen-System nehmen, wodurch eine zentral gesteuerte Gegenregulation (Rückkopplung) ausbleibt und es nicht zur Ausschüttung androgen wirksamer Substanzen kommt.

Starke Antiandrogene mit peripher selektiver Wirksamkeit sind bereits in der WO 92/00992 beschrieben; es handelt sich dort aber um Steroide mit einem an den Kohlenstoffatomen 2 und 3 ankondensiertem Pyrazol- bzw. Triazolsystem.

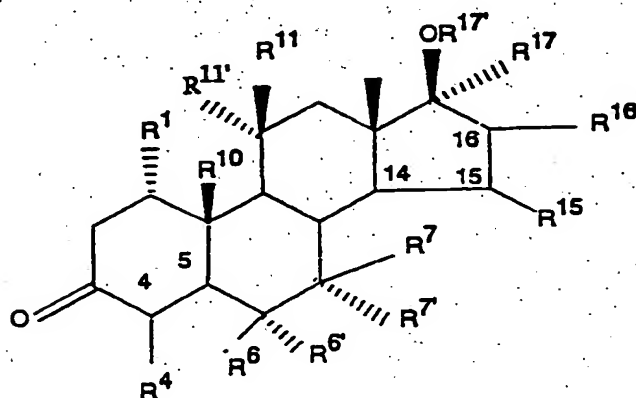
Es wurde nunmehr gefunden, daß überraschenderweise auch die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I Antiandrogene mit peripherer Selektivität bei mit Cyproteronacetat vergleichbarer Wirkstärke darstellen.

So zeigen beispielsweise das (E)-3-Mesyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol (A) und das (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol (B) im

Antiandrogentest bei subcutaner Gabe von 10 mg/Tag/Tier an intakten Ratten nach sieben-tägiger Behandlung eine nahezu gleichstarke antiandrogene Wirkung wie Cyproteronacetat. Sie besitzen aber im Gegensatz zu diesem an der Ratte periphere Selektivität, wie sich aus dem Ausbleiben der Gegenregulation (unveränderter Testosteronspiegel) 24 Stunden nach Gabe von 5 mg s.c. der Substanz ergibt.

Verbindung	Antiandrogentest (10 mg s.c.) % Hemmung Prostata	Gegenregulation
A	69	nein
B	66	nein
Cyproteronacetat	77	ja

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Dabei wird ein 3-Keto-5 $\alpha$ -H- oder 3-Keto-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II

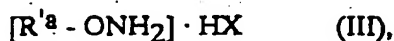


(II).

worin C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>11'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sowie R<sup>17</sup> und R<sup>17'</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

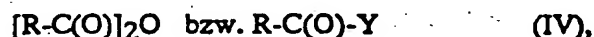
a) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Sauerstoffatom sein soll,

mit einem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III



worin  $R'^a$  ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder einen ungesättigten gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten,

in eine 3-Hydroxy- bzw. 3-Alkoxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R'^a$ ) überführt, gewünschtenfalls das entstandene E/Z-Isomerengemisch getrennt, sowie gewünschtenfalls die 3-Hydroxyimino Verbindung ( $R' = H, X = O$ ) mit einem Alkylcarbonsäureanhydrid oder -halogenid der allgemeinen Formel IV



worin R ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkanoyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R-C(O)-$ ) umgewandelt, oder die 3-Hydroxyimino-Verbindung ( $R' = H, X = O$ ) mit einem Alkylsulfonsäurehalogenid der allgemeinen Formel V



worin R die unter Formel IV angegebene Bedeutung hat sowie Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkylsulfonyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R-SO_2-$ ) überführt,

oder, wenn  $R'$  in der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I ein Kohlenwasserstoffrest  $R'^a$  sein soll, eine 3-Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = H, X = O$ ) mit einem den Kohlenwasserstoffrest  $R'^a$  liefernden Reagenz verethert, oder

b) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I eine NH-Gruppe sein soll, mit Methylsulfonylhydrazid  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  zu einem 3-Methylsulfonylhydrazono-steroid der allgemeinen Formel I ( $\text{R}' = \text{CH}_3\text{SO}_2-$ ) umgesetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II

a) mit dem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III wird vorzugsweise in Pyridin als Lösungsmittel ausgeführt; die Oxim-Bildung geht am besten bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von  $0^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$  vorstatten;

b) mit Methylsulfonylhydrazid wird vorzugsweise in alkoholischer, insbesondere methanolischer oder ethanolischer, Lösung vorgenommen. Zur Reaktionsbeschleunigung kann eine Mineralsäure wie etwa Salz- oder Schwefelsäure, zugesetzt werden. Im allgemeinen läuft die Umsetzung bei Raumtemperatur ab; erforderlichenfalls kann das Reaktionsgemisch auch bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels erwärmt werden.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II (sowohl gemäß a) als auch gemäß b)) entsteht im allgemeinen ein E/Z-Isomerengemisch im Verhältnis 1:1, das sich in den meisten Fällen bequem, beispielsweise chromatographisch, trennen läßt. Im Fall a) sind für die weitere Derivatisierung nur die E-konfigurierten Hydroxyimine von Interesse.

Bei der Umsetzung von am Kohlenstoffatom 4 mit einer Methylgruppe oder einem Halogenatom substituierten 3-Keto-4-en-Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Hydroxylamin-Hydrochlorid oder mit Methylsulfonylhydrazid entstehen nur die E-konfigurierten Hydroxyimine bzw. Methylsulfonylhydrazone.

Soll eine Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $\text{R}' = \text{H}$ ) durch Veretherung in eine entsprechende 3-Alkyloxy-Verbindung ( $\text{R}' = \text{Kohlenwasserstoffrest R}^{\text{a}}$ ) umgewandelt werden, können hierfür gängige Verfahren der organischen Chemie Anwendung finden, beispielsweise basenkatalysierte Umsetzung des Oxims (intermediär Bildung des Oximats  $= \text{N-O}^-$ ) mit einem den Rest  $\text{R}^{\text{a}}$  liefernden Alkylbromid oder -iodid.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

Zur Bestimmung der jeweiligen antiandrogen wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I können die vorstehend beschriebenen Methoden herangezogen werden.

Aufgrund ihrer hohen antiandrogenen Wirkungsstärke bei gleichzeitig peripher selektiver Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen in erster Linie zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, die zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie und des androgenabhängigen Prostatakarzinoms geeignet sind. Sie können aber auch zur Behandlung anderer androgenabhängiger Störungen und Krankheiten verwendet werden.

Die pharmazeutischen Präparate können zur oralen, parenteralen, transdermalen, rektalen oder vaginalen Applikation vorgesehen sein und können in fester oder flüssiger Dosierungsform wie etwa als Kapseln, Tabletten, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen zubereitet werden.

Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, des androgenabhängigen Prostatakarzinoms sowie anderer androgenabhängiger Störungen und Krankheiten wird eine tägliche Dosis von 10-1000 mg/Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I verabreicht.

Biologisch äquivalente Mengen lassen sich in Vergleichsversuchen entsprechend den oben angegebenen Methoden einfach ermitteln.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I unter Verwendung üblicher inerte und pharmazeutisch verträglicher Vehikel (Trägerstoffe) nach in der Galenik gebräuchlichen Verfahren weiterverarbeitet.

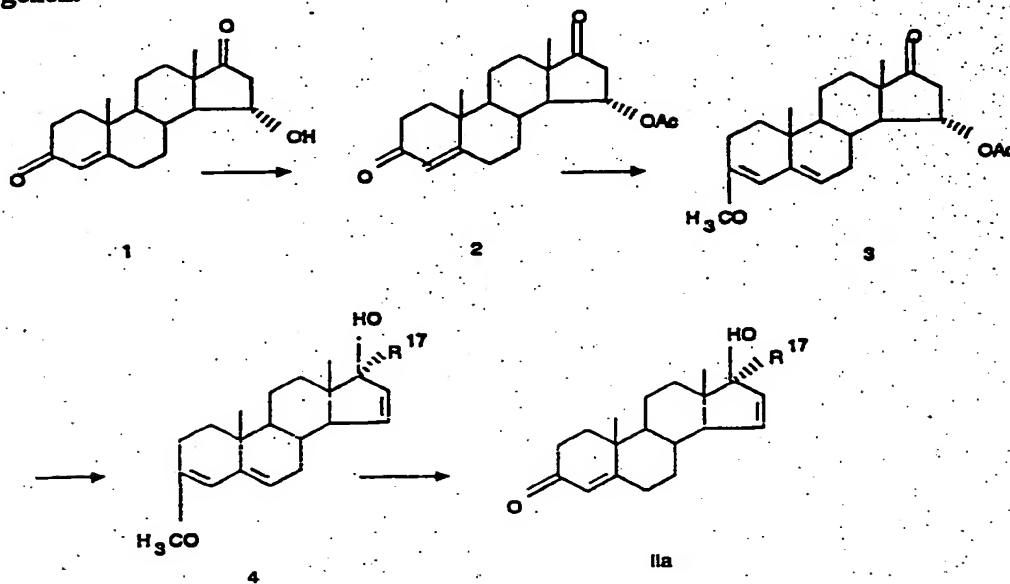
Die Formulierung, Herstellung sowie Verabreichung der pharmazeutischen Präparate, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe enthalten, kann ganz analog wie beim Standard-Antiandrogen Cyproteronacetat erfolgen.

Bei den zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 3-Imino-steroiden der allgemeinen Formel I benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II handelt es sich zum Teil um bekannte Verbindungen (Literaturangaben bei den entsprechenden

Beispielen) oder sie lassen sich nach einem der nachstehend beschriebenen Synthesewege gewinnen, je nach letztendlich gewünschter Bedeutung der Substituenten C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>11'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sowie R<sup>17</sup> und R<sup>17'</sup>.

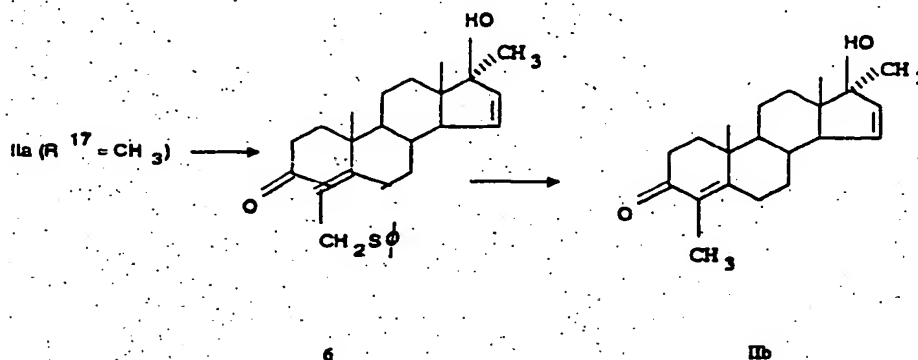
**A) Herstellung der am C-4 unsubstituierten 15-En-Verbindungen**  
(R<sup>4</sup> = H, C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> = Doppelbindung)

15 $\alpha$ -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion **1** (DE-A 3 404 862) wird über das 15 $\alpha$ -Acetat **2** in den 3-Dienolmethylether **3** überführt. Nucleophile Addition von Alkyl-Lithium R<sup>17</sup>-Li oder Alkylmagnesiumhalogenid R<sup>17</sup>-MgHal mit Hal = Cl, Br, J (R<sup>17</sup> entspricht der in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung), Lithiumethinyl, Lithiumchloroethinyl bzw. Lithiumpropinyl ergibt unter zusätzlicher Eliminierung der 15 $\alpha$ -Acetoxygruppe die 15-En-17 $\alpha$ -Alkyl- bzw. 17 $\alpha$ -Alkynylcarbinole **4**, die im sauren Medium in die 3-Keto-4,15-dien-Steroide **IIa** übergehen.



**B) Herstellung der 4,17-Dimethyl-15-en-Steroide (R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>17</sup> = CH<sub>3</sub>)**

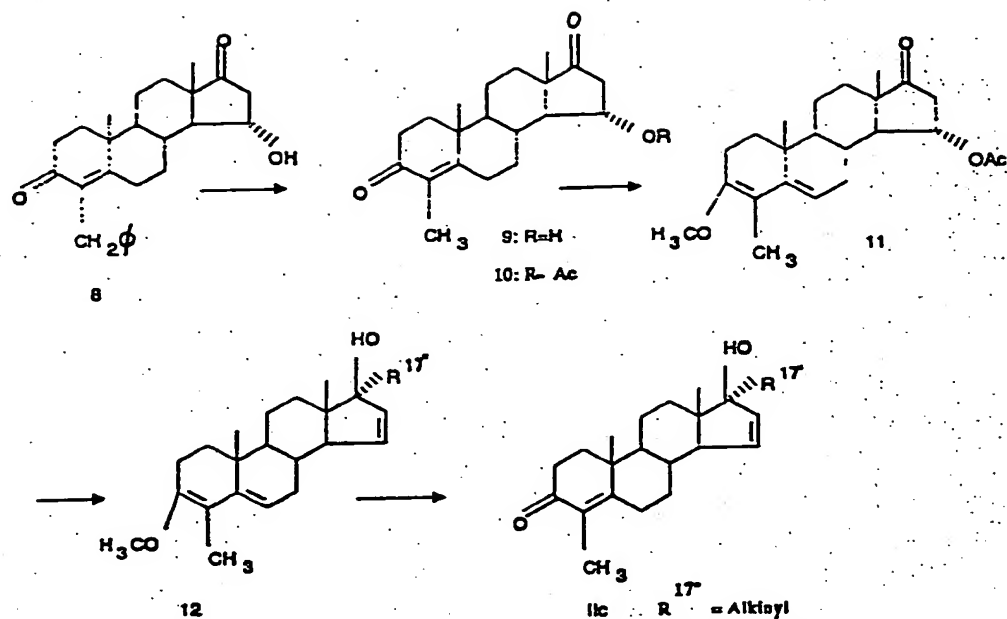
17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-4,15-androstadien-3-on (Verbindung IIa im obigen Schema, worin R<sup>17</sup> = CH<sub>3</sub>) wird nach Petrow et al., (J. Chem. Soc. 1962 1091) über das 4-Phenylthiomethyl-Steroid 6 und anschließender Raney-Nickel-Behandlung in die 4-Methyl-Verbindung IIb überführt.



### C) Herstellung der 4,15-Dien-4-methyl-17 $\alpha$ -Alkynylcarbinole

Bei Anwesenheit einer 17-Alkynylgruppe läßt sich eine 4-Methylgruppe nicht nach Petrow et al. am 4-En-3-keto-System einführen, da hierbei auch die 17 $\alpha$ -Ethynylgruppe angegriffen wird. Somit wird die Ausgangsverbindung 1 unter A) analog B) nach Petrow et al. über 8 in die 4-Methylverbindung 9 umgewandelt. Nach Acetylierung der 15-Hydroxygruppe zu 10 und Bildung des 3-Dienolmethylethers 11 wird mit Alkynyllithium R<sup>17</sup>-Li (R<sup>17</sup> = Ethynyl bzw. Propinyl) unter zusätzlicher Abspaltung der 15-Estergruppe zum 15-En-17 $\alpha$ -alkynylcarbinol 12 umgesetzt und der Dienolether wie bereits vorstehend angegeben unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel IIc gespalten.

12



Die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa, IIb, IIc lassen sich nach gängigen Verfahren in 17-Position verestern, wenn R<sup>17</sup> in der benötigten Verbindung der allgemeinen Formel II eine Acylgruppe R<sup>n</sup>-CO- sein soll.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

## HERSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

## Beispiel 1

17 $\beta$ -Hydroxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-ona) 15 $\alpha$ -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion

168 g 15 $\alpha$ -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion [DE 3403862 (1985)] in 250 ml Pyridin und 125 ml Acetanhydrid werden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 90 min wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man 120 g 15 $\alpha$ -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion. Schmelzpunkt: 145 °C.

b) 15 $\alpha$ -Acetoxv-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on

10.0 g 15 $\alpha$ -Acetoxv-androst-4-en-3,17-dion werden in 60 ml Dimethoxypropan mit 1.0 g Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Rückfluß gerührt. Nach 5h gibt man 1 ml Pyridin zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral und trocknet. Das Rohprodukt wird aus Hexan/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 9.6 g 15 $\alpha$ -Acetoxv-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on. Schmelzpunkt: 209 °C.

c) 3-Methoxy-17 $\alpha$ -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 $\beta$ -ol

Zu 13.2 g 15 $\alpha$ -Acetoxv-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17-on in 500 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C unter Argon 80 ml einer etherischen Methyllithium-Lösung (1.6 M) getropft. Nach 45 min versetzt man vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i. Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten erhält man 11.9 g 3-Methoxy-17 $\alpha$ -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 $\beta$ -ol. Schmelzpunkt: 146,8 °C.

d) 17 $\beta$ -Hvdroxy-17 $\alpha$ -methvl-androsta-4,15-dien-3-on

Zu 14,9 g 3-Methoxy-17 $\alpha$ -methyl-androsta-3,5,15-trien-17 $\beta$ -ol in 360 ml Methanol und 37 ml Wasser werden bei Raumtemperatur 12 ml konz. Salzsäure getropft. Nach 3h wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester- Gradienten chromatographiert. Ausbeute: 5.8 g 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androsta-4,15-dien-3-on. Schmelzpunkt: 170,3 °C.

e) 17 $\beta$ -Hvdroxy-17 $\alpha$ -methvl-4-(phenylthiomethyl)-androsta-4,15-dien-3-on.

9,2 g 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androsta-4,15-dien-3-on in 80 ml Triethanolamin läßt man mit 2,1 ml Thiophenol und 2,1 ml wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 proz.) unter Argon bei 110 °C

werden analog Beispiel 80 zu (E)-17 $\alpha$ -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Ausbeute: 520 mg vom Schmelzpunkt 174-175 °C (Zers., aus Isopropylether).

#### Beispiel 86

(E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
1.0 g 6,6-Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3499891 (1970)]  
werden analog Beispiel 80 zu einem 1:1 Isomerengemisch aus (E,Z)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Aus diesem erhält man nach Chromatographieren an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert-butylether)-Gradienten 496 mg (E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol als Schaum.

#### Beispiel 87

(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
380 mg 17 $\beta$ -Hydroxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt.  
Ausbeute: 180 mg als Schaum.

#### Beispiel 88

(E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
500 mg 17 $\beta$ -Hydroxy-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 80 zu (E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Ausbeute: 230 mg als Schaum.

#### Beispiel 89

(E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
Aus 1.0 g 17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-androsta-4,15-dien-3-on-17 $\beta$ -ol werden analog Beispiel 80 605 mg (E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol als Schaum erhalten.

#### Beispiel 90

(E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
400 mg 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 73 zu (E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt.  
Ausbeute: 320 mg. Schmelzpunkt: 215-216 °C (Zers.).

## Beispiel 91

(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
630 mg 17 $\beta$ -Hydroxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 73 zu (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 238 mg (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol als Schaum isoliert.

## Beispiel 92

(E)-17 $\alpha$ -Methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
950 mg 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-androst-4-en-3-on [US-Pat. 3749742 (1973)] werden analog Beispiel 73 zu einem Isomergemisch aus (E/Z)-17 $\alpha$ -Methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Gemisches an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 160 mg (E)-17 $\alpha$ -Methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol als Schaum isoliert.

## Beispiel 93

(E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
1.5 g 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-androst-4-en-3-on [Z.Chem.18, 259 (1978)] werden analog Beispiel 80 zu (E/Z)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol umgesetzt. Nach Chromatographieren des Gemisches an Kieselgel mit einem Pentan-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 360 mg (E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol als Öl isoliert.

## Beispiel 94

(E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
1.0 g 4-Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on in 25 ml 2-Propanol werden bei Raumtemperatur mit 500 mg Methylsulfonylhydrazid umgesetzt. Nach 24h verdünnt man das Gemisch mit Diethylether, wäscht mit Wasser, trocknet und engt i.Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-(Methyl-tert.-butylether)-Gradienten werden 1.2 g (E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol erhalten. Schmelzpunkt: 166-168 °C.

## Beispiel 95

(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4-fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en  
1.0 g 17 $\beta$ -Acetoxy-4-fluor-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on werden analog Beispiel 94 zu  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4-fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en umgesetzt.  
Ausbeute: 1.1 g. Schmelzpunkt: 133-134 °C.

## Beispiel 96

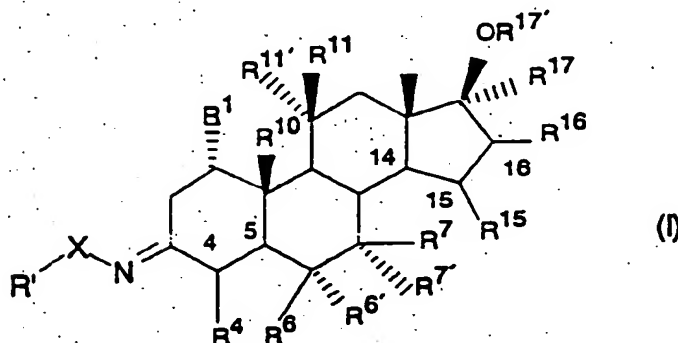
(E)-4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
300 mg 4-Chlor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on [US-Pat. 2953582 (1960)] werden  
analog Beispiel 94 zu 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
umgesetzt. Ausbeute: 320 mg. Schmelzpunkt: 143-144 °C (Zers.).

## Beispiel 97

(E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol  
3.4 g 17 $\beta$ -Hydroxy-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-5 $\alpha$ -androstan-3-on [DAS 1134371 (1962)] werden analog  
Beispiel 80 zu (E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol  
umgesetzt. Ausbeute: 3.5 g als Schaum.

## PATENTANSPRÜCHE

1. 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-steroide der allgemeinen Formel I



worin X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe,  
C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung,  
C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> eine C-C-Einfach- oder eine C-C-Doppelbindung,

- a) wenn X ein Sauerstoffatom ist  
R' ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, oder einen ungesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Acylgruppe R-CO- oder eine Alkylsulfonylgruppe R-SO<sub>2</sub>-,  
worin R jeweils ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist,
- b) wenn X eine NH-Gruppe ist, R' eine Methylsulfonylgruppe CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  
R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder, wenn C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> eine C-C-Doppel-  
bindung ist, außerdem ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,  
R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> eine C-C-Doppelbindung  
ist, außerdem gemeinsam eine 6,6-Methylen- oder Ethylengruppe oder  
R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>6'</sup> eine Methylgruppe,  
R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder, wenn R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> jeweils ein Wasser-

stoffatom und C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> eine C-C-Doppelbindung sind, R<sup>7</sup> oder R<sup>7'</sup> außerdem einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und der jeweils andere C<sup>7</sup>-Substituent ein Wasserstoffatom, oder R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup> gemeinsam eine Alkylidengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R<sup>11</sup> ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, R<sup>11'</sup> ein Wasserstoffatom oder gemeinsam mit R<sup>11</sup> eine Methylengruppe, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder, wenn C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> eine C-C-Einfachbindung ist, gemeinsam eine 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ - oder 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Methylengruppe, und R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Vinyl-, Ethinyl-, Halogenethinyl- (Halogen = Brom, Chlor), Propinyl-, Hydroxypropinyl-, 3-Hydroxy-1-propenyl-, einen Cyanmethyl- oder einen Trifluormethylrest sowie R<sup>17'</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe R"-CO-, worin R" ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe ist, bedeuten.

2.) Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

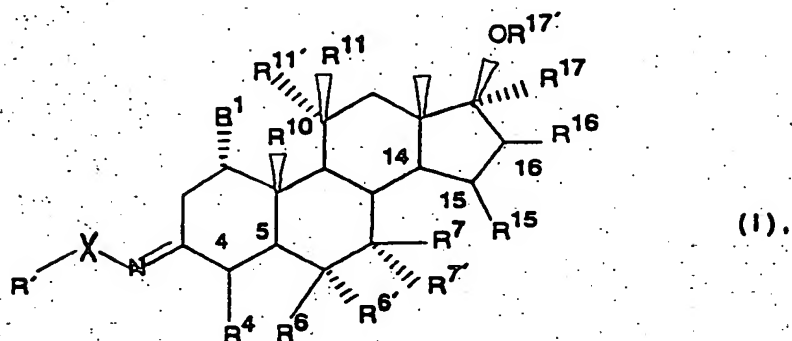
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Chlor-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Brom-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Fluor-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Ethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Chlorethinyl-3-hydroxyimino-4-methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-6-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-11-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,

- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E) u. (Z)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-hydroxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-6-methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-6,6-Ethylen-3-hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\beta$ -Acetoxy-3-hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en,
- (E) u. (Z)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -trifluormethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-17 $\alpha$ -methyl-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-estr-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Hydroxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Methoxyimino-4,17-dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4-Brom-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-propionyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Tert.-Butylcarbonyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-3-Isopropylsulfonyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Ethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Chlorethinyl-4-methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,
- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol

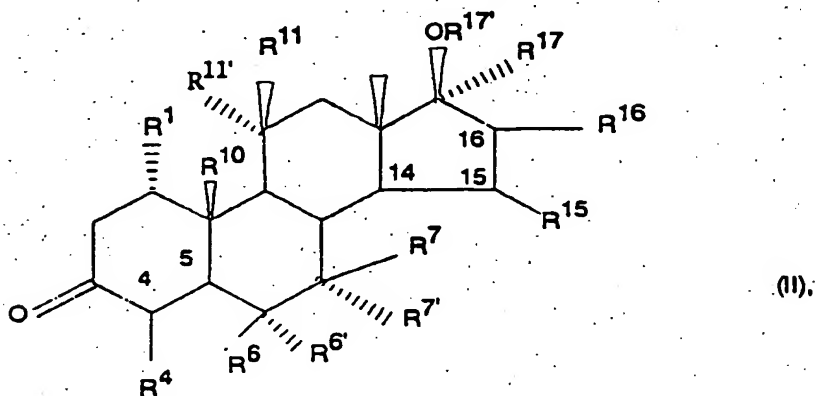
- (E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-androst-4-en-17 $\beta$ -ol,  
(E)-3-Tert-Butyloxyimino-4,17 $\alpha$ -dimethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-(2-propenyloxyimino)-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol  
(E)-1 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol  
(E)-3-Methylsulfonyloxyimino-17 $\alpha$ -trifluormethyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estr-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonyloxyimino-estra-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Ethynyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Bromethynyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Chlorethynyl-4-methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4-Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-17 $\alpha$ -vinyl-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-3-Methylsulfonylhydrazono-17 $\alpha$ -propin-1-yl-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-1 $\alpha$ ,4-Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E/Z)-1 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-6,6-Ethylen-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-6-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-4,7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Trimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androsta-4,15-dien-17 $\beta$ -ol  
(E/Z)-11 $\beta$ -Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\alpha$ -Cyanomethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
(E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en

- (E)-4,17 $\alpha$ -Dimethyl-11-methylen-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
 (E)-11 $\beta$ -Fluor-4,17 $\alpha$ -dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
 (E)-4-Fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
 (E)-17 $\beta$ -Acetoxy-4-fluor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en  
 (E)-4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-3-methylsulfonylhydrazono-androst-4-en-17 $\beta$ -ol  
 (E)-4 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-3-methylsulfonylhydrazono-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I

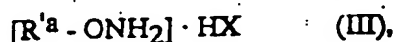


worin C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>, X, R', R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>11'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> sowie R<sup>17</sup> und R<sup>17'</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3-Keto-5 $\alpha$ -H- oder 3-Keto-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II



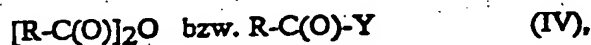
worin  $C_4-C_5$ ,  $C_{15}-C_{16}$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^7$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{11'}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  sowie  $R^{17}$  und  $R^{17'}$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

a) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Sauerstoffatom sein soll, mit einem Hydroxylamin-Derivat der allgemeinen Formel III

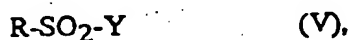


worin  $R^a$  ein Wasserstoffatom oder einen gesättigten, geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder einen ungesättigten gerad- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten,

in eine 3-Hydroxy- bzw. 3-Alkoxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R^a$ ) überführt, gewünschtenfalls das entstandene E/Z-Isomerengemisch getrennt, sowie gewünschtenfalls die 3-Hydroxyimino Verbindung ( $R' = H$ ,  $X = O$ ) mit einem Alkylcarbonsäureanhydrid oder -halogenid der allgemeinen Formel IV



worin R ein gesättigter, geradkettiger oder verzweigt-kettiger Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Chlor- oder Bromatom ist, in eine 3-Alkanoyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R-C(O)-$ ) umgewandelt, oder die 3-Hydroxyimino-Verbindung ( $R' = H$ ,  $X = O$ ) mit einem Alkylsulfonsäurehalogenid der allgemeinen Formel V



worin R die unter Formel IV angegebene Bedeutung hat sowie Y ein Chlor- oder Bromatom ist,

in eine 3-Alkylsulfonyloxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = R-SO_2-$ )

überführt,

oder, wenn  $R'$  in der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I ein Kohlenwasserstoffrest  $R^a$  sein soll, eine 3-Hydroxyimino-Verbindung der allgemeinen Formel I ( $R' = H$ ,  $X = O$ ) mit einem den Kohlenwasserstoffrest  $R^a$  liefernden Reagenz verethert, oder

b) wenn X in der Verbindung der allgemeinen Formel I eine NH-Gruppe sein soll, mit Methylsulfonylhydrazid  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  zu einem 3-Methylsulfonylhydrazono-steroid der allgemeinen Formel I ( $\text{R}' = \text{CH}_3\text{SO}_2-$ ) umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Variante a) in Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß Variante a) bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) in alkoholischer, insbesondere methanolischer oder ethanolischer, Lösung durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 3 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) unter Zusatz von Mineralsäure durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 3, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß Variante b) bei Raumtemperatur durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das E/Z-Isomerengemisch der Hydroxyimine bzw. der Methylsulfonylhydrazone chromatographisch getrennt wird.
10. Pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.
11. Verwendung der 3-Methylsulfonylhydrazono- und 3-Oxyimino-Steroide gemäß der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/02983

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> : C07J 41/00, A61K 31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> : C07J; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US, A, 3 299 107 (R.H. MAZUR) 17 January 1967, see the whole document ---	1,3-4 10-11
X A	US, A, 3 211 756 (R.H. MAZUR) 12 October 1965, see the whole document ---	1,3-4 10-11
X A	GB, A, 996 256 (G.D. SEARLE & CO.) 23 June 1965 see example I ---	1,3-4 10-11
X	FR, A, 2 318 645 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 18 February 1977, see the whole document, in particular example 1 ---	1,3-4
X	FR, A, 2 219 783 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 27 September 1974, see the whole document, in particular page 7, compounds 10 and 12, and example V ---	1,3-4
X	US, A, 3 780 073 (A.P. SHROFF ET AL) 18 December 1973, see the whole document ---	1,3-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 1993 (30.03.93)

Date of mailing of the international search report

28 April 1993 (28.04.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/02983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR, A, 2 200 010 (WARNER LAMBERT COMPANY) 19 April 1974, see the whole document ---	1,3-4
X	GB, A, 1 123 104 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 14 August 1968, see the whole document ---	1,3-4
X	AU, B, 416 613 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 20 August 1971, see the whole document, in particular examples I and II ---	1,3-4
X	AU, B, 423 149 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 11 April 1972, see the whole document ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 77, No.17, 23 October 1972, Columbus, Ohio, US; abstract No. 114669, P. CATSOULACOS 'Beckmann Rearrangement of Testosterone Oximes' page 473; column 1; see abstract & CHEM. CHRON. Vol. 1, No.2, 1972, pages 147-150 ---	1,3-4
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY Vol. 202, No.2, 1980, pages 187-194 OKA, KITARO ET AL 'Linear Relationship between the Logarithm of the Equilibrium Constants and the Logarithm of the Liquid Chromatographic Separation Factors for Tautomers Obtained in Different Solvents' see page 189, line 38 - page 190, line 6 see page 191; figure 3 ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.115, No.13, 30 September 1991, Columbus, Ohio, US; abstract No.136483, YAO, JUN ET AL 'Synthesis and Biological Evaluation of ORF 9371 and Its Derivatives' page 1024; column 1; see abstract & ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI Vol. 1, No.1, 1990, pages 77-79 ---	1,3
X	THYMUS, Vol. 3, No.2, 1981, pages 105-117 A.B. MCCRUDEN ET AL 'Androgen Binding Cytosol Receptors in the Rat Thymus: Physiochemical Properties, Specificity and Localization' see the whole document, in particular page 111, Table I ---	1
A		10-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 97, No.5, 2 August 1982, Columbus, Ohio, US; abstract No. 39219, ZHAO, ZIQING ET AL 'Study on Steroid Oximes. (I). Synthesis and Biological Evaluation of Forty-Three Compounds' page 603; column 1; see abstract & SHENGZHI YU PIYUN Vol. 1, No.4, 1981, pages 24-30 ---	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP92/02983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 69, No. 15, 7 October 1968, Columbus, Ohio, US; abstract No. 59477, OKA, KITARO ET AL 'Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Syn and Anti Isomers of Steroidal 3-Ketoximes' page 5570; column 1; see abstract & CHEM. IND. No. 27, 1968, LONDON GB pages 911-912 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 67, No.9, 28 August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract No. 44012, SHOJI, HARA ET AL 'Quantitative Resolution of Syn and Anti Isomers of Steroidal alpha, beta-unsatu- rated Oximes and O-Methyloximes' page 4149; column 2; see abstract & CHEM. IND. No. 20, 1967, LONDON GB pages 832 - 833 ---	1
X	EP,A,0 001 029 (ROUSSEL-UCLAF) 7 March 1979 see the whole document, in particular example 2 ---	1
X	STERIODS. Vol. 38, No. 3, September 1981, SAN FRANCISCO US pages 243 - 262 G. R. CUNNINGHAM ET AL 'Steroid Structural Require- ments for High Affinity Binding to Human Sex Steroid Binding Protein (SBP)' see page 249; table 3 ---	1
A	see page 249; table 3 ---	10
X	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY Vol. 13, No. 17, 1990, pages 3455 - 3463 S.A. MATLIN ET AL 'Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC' see page 3459 ---	1
A	DE,A,1 493 150 (SCHERICO LTD.) 7 August 1969 see page 16, line 13 - line 27; claims 15,16; example 5 ---	1,3-4, 10-11
A	STERIODS. Vol. 33, No. 1, January 1979, SAN FRANCISCO US pages 65 - 83 S. TANAYAMA ET AL 'Disposition and Metabolism of 16-beta-Ethyl-17-beta-Hydrox y-4-estren-3-one (TSAA-291), A New Antiandrogen, in Rats' see the whole document -----	1,10-11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202983  
SA 68769

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 30/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3299107		None	
US-A-3211756		None	
GB-A-996256		None	
FR-A-2318645	18-02-77	US-A- 4027019 AT-B- 350748 AU-B- 501808 AU-A- 1535776 BE-A- 844350 CA-A- 1072948 CH-A- 599249 DE-A,C 2633210 DE-A,C 2661002 GB-A- 1557197 JP-C- 1398317 JP-A- 52014760 JP-B- 62004400 NL-A- 7608210 SE-B- 421800 SE-A- 7608407 SE-B- 445458 SE-A- 7910336 SU-A- 608481	31-05-77 11-06-79 28-06-79 05-01-78 20-01-77 04-03-80 31-05-78 17-02-77 02-05-85 05-12-79 07-09-87 03-02-77 30-01-87 26-01-77 01-02-82 25-01-77 23-06-86 14-12-79 25-05-78
FR-A-2219783	27-09-74	AT-B- 343292 CA-A- 1034942 CH-A- 606108 DE-A- 2409648 GB-A- 1452179 JP-C- 1260115 JP-A- 50029550 JP-B- 59026640	26-05-78 18-07-78 13-10-78 12-09-74 13-10-76 12-04-85 25-03-75 29-06-84
US-A-3780073	18-12-73	CH-A- 557336 DE-A- 1618752 DE-A,B 1620102 FR-M- 321 GB-A- 1195555	31-12-74 25-02-71 12-03-70 27-07-70 17-06-70

EPO FORM P077

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
X	FR,A,2 219 783 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 27. September 1974 siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 7, Verbindungen 10 und 12, und Beispiel V ---	1,3-4
X	US,A,3 780 073 (A. P. SHROFF ET AL) 18. Dezember 1973 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	FR,A,2 200 010 (WARNER LAMBERT COMPANY) 19. April 1974 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	GB,A,1 123 104 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 14. August 1968 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	AU,B,416 613 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 20. August 1971 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele I und II ---	1,3-4
X	AU,B,423 149 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) 11. April 1972 siehe das ganze Dokument ---	1,3-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 17, 23. Oktober 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114669, P. CATSOULACOS 'Beckmann Rearrangement of Testosterone Oximes' Seite 473 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. CHRON. Bd. 1, Nr. 2, 1972, Seiten 147 - 150 ---	1,3-4
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY Bd. 202, Nr. 2, 1980, Seiten 187 - 194 OKA, KITARO ET AL 'Linear Relationship between the Logarithm of the Equilibrium Constants and the Logarithm of the Liquid Chromatographic Separation Factors for Tautomers Obtained in Different Solvents' siehe Seite 189, Zeile 38 - Seite 190, Zeile 6 siehe Seite 191; Abbildung 3 ---	1,3-4

-/--

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 13, 30. September 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136483, YAO, JUN ET AL 'Synthesis and Biological Evaluation of ORF 9371 and Its Derivatives' Seite 1024 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI Bd. 1, Nr. 1, 1990, Seiten 77 - 79 ---	1,3
X	THYMUS Bd. 3, Nr. 2, 1981, Seiten 105 - 117 A. B. MCCRUDE ET AL 'Androgen Binding Cytosol Receptors in the Rat Thymus: Physiochemical Properties, Specificity and Localization' siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 111, Tabelle I ---	1
A		10-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 5, 2. August 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39219, ZHAO, ZIQING ET AL 'Study on Steroid Oximes. (I). Synthesis and Biological Evaluation of Forty-Three Compounds' Seite 603 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & SHENGZHI YU PIYUN Bd. 1, Nr. 4, 1981, Seiten 24 - 30 ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 15, 7. Oktober 1968, Columbus, Ohio, US; abstract no. 59477, OKA, KITARO ET AL 'Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Syn and Anti Isomers of Steroidal 3-Ketoximes' Seite 5570 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. IND. Nr. 27, 1968, LONDON GB Seiten 911 - 912 ---	1
		-/--

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 9, 28. August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44012, SHOJI, HARA ET AL 'Quantitative Resolution of Syn and Anti Isomers of Steroidal alpha,beta-unsaturated Oximes and O-Methyloximes' Seite 4149 ;Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & CHEM. IND. Nr. 20, 1967, LONDON GB Seiten 832 - 833	1
X	EP,A,0 001 029 (ROUSSEL-UCLAF) 7. März 1979 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiel 2	1
X	STERIODS. Bd. 38, Nr. 3, September 1981, SAN FRANCISCO US Seiten 243 - 262 G. R. CUNNINGHAM ET AL 'Steroid Structural Requirements for High Affinity Binding to Human Sex Steroid Binding Protein (SBP)' siehe Seite 249; Tabelle 3	1
A		10
X	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY Bd. 13, Nr. 17, 1990, Seiten 3455 - 3463 S. A. MATLIN ET AL 'Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Anti Isomers by HPLC' siehe Seite 3459	1
A	DE,A,1 493 150 (SCHERICO LTD.) 7. August 1969 siehe Seite 16, Zeile 13 - Zeile 27; Ansprüche 15,16; Beispiel 5	1,3-4, 10-11
A	STERIODS. Bd. 33, Nr. 1, Januar 1979, SAN FRANCISCO US Seiten 65 - 83 S. TANAYAMA ET AL 'Disposition and Metabolism of 16-beta-Ethyl-17-beta-Hydrox y-4-estren-3-one (TSAA-291), A New Antiandrogen, in Rats' siehe das ganze Dokument	1,10-11

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9202983  
SA 68769

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3780073		US-A- 3437674	08-04-69
		US-A- 3532689	06-10-70
		US-A- 3629415	21-12-71
FR-A-2200010	19-04-74	AU-A- 6068273	27-03-75
		CA-A- 1015743	16-08-77
		DE-A,B,C 2348197	28-03-74
		GB-A- 1435792	12-05-76
		JP-C- 974879	19-10-79
		JP-A- 49132061	18-12-74
		JP-B- 54007790	10-04-79
		US-A- 3912768	14-10-75
GB-A-1123104		CH-A- 494218	31-07-70
		DE-A- 1618752	25-02-71
		DE-A,B 1620102	12-03-70
AU-B-416613	20-08-71	AU-A- 1958767	03-10-68
AU-B-423149	11-04-72	AU-A- 2346367	09-01-69
EP-A-0001029	07-03-79	FR-A- 2401934	30-03-79
		AU-B- 519034	05-11-81
		AU-A- 3937778	06-03-80
		JP-C- 1432590	24-03-88
		JP-A- 54048750	17-04-79
		JP-B- 62041239	02-09-87
		JP-B- 1021159	19-04-89
		JP-C- 1536188	21-12-89
		JP-A- 62167796	24-07-87
		US-A- 4186128	29-01-80
DE-A-1493150	07-08-69	FR-M- 4691	
		GB-A- 1043149	
		NL-A- 6407296	29-12-64
		US-A- 3271426	
		US-A- 3271428	

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82